



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

①2 **Patentschrift**
①0 **DE 198 80 832 C 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
G 01 N 33/15
G 01 N 13/00

②1 Deutsches Aktenzeichen: 198 80 832.1-52
②6 PCT-Aktenzeichen: PCT/DE98/01397
②7 PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/57144
②8 PCT-Anmeldetag: 22. 5. 1998
②7 PCT-Veröffentlichungstag: 17. 12. 1998
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 7. 6. 2001

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑥6 Innere Priorität:

197 24 008. 9	08. 06. 1997
197 24 303. 7	09. 06. 1997
197 39 382. 9	09. 09. 1997

⑦3 Patentinhaber:

Krämer, Norbert, 64291 Darmstadt, DE

⑦4 Vertreter:

Mierswa, K., Dipl.-Ing., Pat.- u. Rechtsanw., 68199
Mannheim

⑦2 Erfinder:

gleich Patentinhaber

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	35 20 034 C1
DE	25 30 065 A1
DE	94 19 245 U1
US	36 18 395
WO	97 14 035 A1
WO	93 00 703 A1

Datenbank: WPIDS auf STN. Derwent. AN
1989-254819,
AB. SU 1462168 A;

⑤4 Vorrichtung zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern, wie Tabletten und Kapseln,
und Verfahren hierzu

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern (6, 6'), wie Tabletten, in einem flüssigen Medium, welches sich innerhalb eines Gefäßes befindet, bestehend aus einem in das Medium absenkbaren Zerfallskorb (1) mit einem mit einem Sieb abgedeckten Boden (3, 3') und einer oberen Abdeckplatte (20), die jeweils eine Mehrzahl von Löchern aufweist, in die zwischen Boden (3, 3') und Abdeckplatte (20) innerhalb des Zerfallskorbs (1) Prüfröhrchen (2) aufrecht stehend angeordnet sind, in welchen je eine Lochdisk (4, 4', 4'') zur Beschwerung des einzelnen Arzneiformkörpers (6, 6') beweglich einbringbar ist, wobei der Zerfallskorb (1) mit einer in der Mitte der Abdeckplatte (20) ansetzenden Mittelsäule (15, 15') an einem Kopfteil (21) gehalten ist. In die Wandung (7, 7', 7'') des Prüfröhrchens (2) ist wenigstens ein positionsempfindlicher Sensor (8, 8') eingebracht, welcher mit der Lochdisk (4, 4', 4'') innerhalb des Prüfröhrchens (2, 2', 2'') derart zu wechselwirken imstande ist, daß das Sensorsignal Informationen über die Höhe der Lochdisk über dem Boden des Zerfallskorbs als Funktion der Zeit und damit über die Zerfallszeit enthält, wobei die Sensorsignale in einer Auswerteelektronik (11, 11') ausgewertet werden.

DE 198 80 832 C 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 198 80 832 C 1

Beschreibung

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern, wie Tabletten oder Kapseln, gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1 sowie ein Verfahren zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 20.

Stand der Technik

Die Zerfallszeitmessung von verpreßten Arzneiformkörpern, wie Tabletten und Kapseln, erfolgt in einem standardisierten Versuchsaufbau, um die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse zu gewährleisten, insbesondere nach DAB 10, 3. Nachtrag 1994 oder Europäisches Arzneibuch oder USP (USA). Durch die Zerfallsprüfung wird festgestellt, ob die Tabletten oder Kapseln in der vorgeschriebenen Zeit unter genau ausgeführten Bedingungen in einem flüssigen Medium zerfallen. Der Hauptteil der Apparatur besteht aus einem starren Zerfallskorb, welches sechs zylindrische Prüfröhrchen aus Glas enthält. Jedes Röhrchen ist mit einer zylindrischen Scheibe aus durchsichtigem Kunststoffmaterial genau vorgeschriebener relativer Dichte und Größe versehen, welche fünf durchgehende Bohrungen aufweist, von denen eine Bohrung durch die Mittelachse der Scheibe geführt ist. Die Prüfröhrchen werden durch eine obere und eine untere durchsichtige Platte aus Kunststoffmaterial senkrecht gehalten, die je sechs Bohrungen haben. Alle Bohrungen haben den gleichen Abstand vom Mittelpunkt und gleichen Abstand voneinander. Auf der Unterseite der unteren Platte befindet sich ein Sieb aus rostfreiem Stahl. In der Mitte der Platten ist eine Metallsäule so angebracht, daß die Apparatur an dieser Metallsäule in einer Aufhängevorrichtung aufgehängt und mittels eines Motors gleichmäßig 28 bis 32 mal je Minute 50 bis 60 mm hoch auf und abbewegt werden kann. Dazu wird die Apparatur in einem geeigneten Gefäß aufgehängt, welches die vorgeschriebene Flüssigkeit enthält. Nach dem Einfüllen einer Tablette oder Kapsel in jedes Röhrchen und Auflegen der Scheibe als Beschwerung erfolgt die Bestimmung der Auflöszeit der Tabletten oder Kapseln durch Beobachtung der Meßvorrichtung und Zeitnahme der Zerfallszeit durch die Bedienungsperson.

Durch die DE 35 20 034 C1 ist ein Zerfallsgerät für Prüfkörper, insbesondere Tabletten, bekannt geworden, bei dem die Prüfkörper in Behältern eines Zerfallskorbes zwischen einem Hallgenerator und einer mit einem Magneten versehenen Scheibe angeordnet sind. Die Behälter des Zerfallskorbes werden mittels einer Heizung auf eine konstante Temperatur aufgeheizt. Wenn der Prüfkörper zerfällt, bewegt sich die Scheibe gemeinsam mit dem Magneten auf den Hallgenerator zu, so daß dieser ein Signal abgibt, welches nach dem Überschreiten einer Schaltschwelle einem Registriergerät zugeführt und angezeigt werden kann. Die Übertragung der Energie für elektrische Schaltungen im Zerfallskorb erfolgt über Kontakte oder durch einen Hochfrequenzsender und einen Hochfrequenzempfänger. Die Übertragung der Signale zum Registriergerät erfolgt durch optoelektrische Bauteile.

Durch die DE 94 19 245 U1 ist ein automatisches Zerfallszeit-Meßgerät für die pharmazeutische Qualitäts- und Produktionskontrolle von Tabletten und Dragees innerhalb einer leitfähigen Testflüssigkeit bekannt, welches aus einem in einem Becherglas angeordneten korbartigen Zerfallskorb besteht mit einer darin angeordneten Anzahl von Glasröh-

ren, deren Böden durch kreisförmige Siebplatten als Standflächen für die Glasröhren gebildet werden, wobei jede Siebplatte aus zwei stromdurchflossenen elektrodenbildenden Drahtgeflechtshälften besteht, die unter Ausbildung eines Schlitzes in Abstand voneinander angeordnet sind. In jeder Glasröhre wird ein Prüfling angeordnet, der mittels eines Schwimmers abgedeckt ist, der auf dem Prüfling aufliegt. Der Schwimmer weist auf der Unterseite ein eingebettetes Kontaktgerüst aus einem metallischen Werkstoff auf. Bei Bewegung des Becherglases und Zerfall der Tabletten ändert sich die Leitfähigkeit der Testflüssigkeit, die zwischen den Drahtgeflechtshälften und dem Kontaktgerüst des Schwimmers gemessen werden kann.

Durch die US 3,618,395 ist ein Tabletten-Zerfallszeitmeßgerät mit bewegten Röhrchen in einer Badflüssigkeit bekannt mit einer Vielzahl von sich gegenüberliegenden beabstandeten Elektroden auf dem Boden der die Tabletten enthaltenden Röhrchen. Die Gegenwart einer Tablette stört ein an die Elektroden angelegtes elektromagnetisches Feld, wobei die Störung einen Zeitgeber beeinflusst, dessen Signale ausgewertet werden können.

Durch die WO 97/140 35 ist eine Vorrichtung zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern bekannt, bei der auf dem Boden des Zerfallskorbs um jedes Loch eine elektrische Spule als Einlagen- oder Mehrlagenspule angeordnet ist, die Teil eines elektrischen Schwingkreises ist, wobei auf der Scheibe eine Leiterschleife zur wegbabhängigen Dämpfung des elektrischen Schwingkreises angeordnet ist, die gemeinsam an eine elektrische Auswerteinrichtung zur Schwingungserzeugung und Auswertung der Meßergebnisse angeschlossen sind.

Nachteilig bei den bekannten Vorrichtungen ist insbesondere, daß die verwendeten Meßverfahren derartige Modifikationen der Prüfgeräte erfordern, daß diese die von der pharmazeutischen Industrie geforderten entsprechenden Normen nach DAB 10 oder USP teilweise nicht einhalten. Sensoren im Bodenbereich des Zerfallskorbes verändern beispielsweise die Strömungsverhältnisse innerhalb des Prüfröhrchens. Weiterhin treten bei Vorrichtungen, bei denen sich Teile der elektronischen Komponenten, z. B. Hallsensoren oder Spulen, innerhalb des Mediums befinden, häufig Ausfälle dieser Bauteile auf. Ein weiterer Nachteil bei bekannten Vorrichtungen ist, daß die Zerfallszeit durch den Eintritt bestimmter Parameter, z. B. Unterschreiten einer bestimmten Dicke des sich auflösenden Prüfkörpers, also durch einen Schaltvorgang, bestimmt ist, wobei die Messung der Zerfallszeit nicht hinsichtlich ihrer Güte überprüfbar ist.

Ein berührungslos arbeitender Wegmeßsensor mit einer mit Wechselstrom beaufschlagten Meßspule ist aus der PCT/DE 93/00703 bekannt, wobei die Meßspule mindestens zwei Spannungsabgriffe aufweist, mit einem elektrisch und/oder magnetisch leitenden Meßobjekt und mit einer Auswerteschaltung zum Ermitteln der Position des Meßobjektes in Bezug auf die Spannungsabgriffe entsprechenden Ausgangsspannung der Meßspule, welche in ein Gehäuse gekapselt ist. Das Meßobjekt ist ein Ring, der das Gehäuse mit Abstand umgreift und entlang der Gehäusewandung verschiebbar ist. Die an aufeinanderfolgenden Abschnitten der Meßspule abgreifbaren Spannungen werden aufaddiert, wobei jeweils Zwischensummen gebildet werden können, die sich in der steigenden Anzahl der berücksichtigten Spannungswerte unterscheiden. Diese Zwischensummen werden abermals zu einer Ausgangsspannung aufaddiert, die sich dann eindeutig zur Position des Ringes in Beziehung setzen läßt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung der eingangs genannten Gattung zu schaffen, die praktisch ohne Änderungen der vorgeschriebenen Parameter für die Apparatur gemäß DAB 10 oder USP berührungslos die Bewegung der Lochdisk innerhalb des Prüfröhrchens erfassen und Zerfallszeit des verpreßten Arzneiformkörpers ermitteln soll. Weiterhin soll die Vorrichtung möglichst reparatur- und wartungsunanfällig sein. Ebenso soll eine Möglichkeit zur Verfügung gestellt werden, die Güte der Messung der Zerfallszeit zu bewerten.

Offenbarung der Erfindung und ihrer Vorteile

Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung der genannten Gattung gelöst, bei der erfindungsgemäß in die Wandung des Prüfröhrchens wenigstens ein ortsauflösender Sensor eingebracht ist, welcher im Betriebszustand aufgrund der Wechselwirkung mit einer Lochdisk innerhalb desselben Prüfröhrchens ein Sensorsignal abgibt, das von der Höhe der Lochdisk über dem Boden des Zerfallskorbs abhängig ist, wobei das Sensorsignal während der Zerfallsmessung als Funktion der Zeit aufgezeichnet und in einer Auswertelektronik zur Zerfallszeitbestimmung ausgewertet wird. Vorzugsweise erfolgt die Auswertung der Sensorsignale nach dem Verfahren gemäß Anspruch 20. Dieses Verfahren gestattet neben der Bestimmung der Zerfallszeit auch die Bewertung der Güte der jeweiligen Messung, da es Informationen über den zeitlichen Verlauf des Auflösungszustandes des Arzneiformkörpers unabhängig von der Bewegung des Zerfallskorbs gibt.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

Um die Dicke der zerfallenden Tablette als Funktion der Zeit über einen möglichst weiten Bereich überwachen zu können, erstreckt sich der ortsauflösende Sensor bzw. der Bereich, in dem der Sensor den Ort eines Targets auflösen kann, vorzugsweise von der dem Boden des Zerfallskorbs zugewandten Seite bis in eine Höhe H über dem Boden bzw. über dem Sieb. In diesem Bereich kann somit die momentane Position der Lochdisk und damit die Dicke der sich auflösenden Tablette als Funktion der Zeit ermittelt werden. Die Höhe H sollte größer als die Dicke möglicher zu untersuchender Arzneikörper sein.

Das Sensorsignal wird über Kabel, welche aus dem Prüfröhrchen hinausführen, oder drahtlos, z. B. elektro-optisch, einer Auswertelektronik übermittelt. In der Auswertelektronik wird das Sensorsignal vorzugsweise kontinuierlich aufgezeichnet und zur Bestimmung der Zerfallszeit ausgewertet. Dabei werden Störgrößen, insbesondere durch die Auf- und Abbewegung des Zerfallskorbs und damit die schwingende Bewegung der Lochdisk innerhalb des Prüfröhrchens, mittels eines geeigneten Softwarealgorithmus eliminiert. Das zugrundeliegende Verfahren ist weiter unten beschrieben. Die Kabel sind vorzugsweise innerhalb eines flexiblen Bandes eingeschmolzen.

Vorzugsweise sind die elektronischen Elemente der Vorrichtung, insbesondere der Sensor und die Auswertelektronik, zur Vermeidung von Kurzschlüssen und zur Erhöhung der Sicherheit bei Betrieb und Wartung der Vorrichtung vom Medium isoliert, in welchem der Auflösungstest durchgeführt wird, und kommen nicht mit diesem in Berührung. Dazu kann beispielsweise der Sensor in die zylindrische Wandung des Prüfröhrchens eingeschmolzen sein, wobei ein oder mehrere Kabel aus der Wandung des Prüfröhrchens herausgeführt sind, wobei die Kabel bevorzugt von einer flexiblen Bandfolie umgeben sind. In einer weiteren Ausge-

staltung der Erfindung ist die Wandung des Prüfröhrchens doppelwandig, wobei der Sensor zwischen den Teilwänden angeordnet ist und ein oder mehrere Kabel aus der Wandung des Prüfröhrchens herausgeführt sind. Die Kabel dienen zur Übermittlung des Sensorsignals sowie gegebenenfalls zur Spannungs- oder Stromversorgung des Sensors. Weiterhin befindet sich die Auswertelektronik in einem abgedichteten Gehäuse, z. B. zusammen mit der Motorsteuerung zur Bewegung des Zerfallskorbs innerhalb des Gefäßes.

Als Sensoren können beliebige Sensoren verwendet werden, deren Sensorsignal sich zur Bestimmung der Position eines Prüfkörpers, hier der Lochdisk, auswerten läßt. Es kommen beispielsweise Sensoren infrage, welche nach dem kapazitiven, induktiven, magnetischen oder optischen Prinzip arbeiten. Als induktive Sensoren können sowohl hoch- als auch niederfrequent betriebene Sensoren Verwendung finden. Weiterhin kommen Hallsensoren infrage. Denkbar ist auch die Konstruktion eines ortsauflösenden Sensors als Sensorarray aus einer Mehrzahl von Einzelsensoren.

Die Stärke des Sensorsignals als Reaktion auf die Gegenwart des Prüfkörpers hängt von dessen physikalischen Eigenschaften, z. B. Induktivität, Dielektrizitätskonstante, Magnetfeldstärke, sowie von der Art des verwendeten Sensors ab. Da die meisten Sensoren nur schwach auf eine Standard-Lochdisk reagieren, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis also zu schlecht für eine zuverlässige Analyse des Sensorsignals ist, ist es in der Regel notwendig, die Standard-Lochdisk mit einem Target auszustatten, welches vom Sensor zuverlässig zu detektierende Eigenschaften aufweist, welche sich möglichst stark von den physikalischen Eigenschaften der Umgebung, insbesondere des flüssigen Mediums, unterscheiden sollten. Um die Analyse der momentanen Position der Lochdisk zu verbessern, ist es von Vorteil, wenn sich das Target nicht über die gesamte Lochdisk erstreckt, sondern auf kleinem Raum lokalisiert ist. Vorzugsweise befindet es sich im Bereich der Unterseite, d. h. der dem Boden des Zerfallskorbs zugewandten Seite der Lochdisk. Das Target ist beispielsweise ein kleiner Magnet bei einem auf dem magnetischen Prinzip beruhenden ortsauflösenden Sensor oder eine um die Lochdisk peripher umlaufende Leiterschleife.

In einer bevorzugten Ausführung der Erfindung ist der Sensor ein Spulen-Wegmeßsensor bestehend aus einer in der Wandung des Glasröhrchens um die Rohrachse umlaufend gewickelten Spule mit einer Mehrzahl von Spulenabgriffen bei gleichbleibendem Windungsverhältnis. Dabei wird die Spule bevorzugt mit Wechselspannung beaufschlagt und weist wenigstens zwei Abgriffe, vorzugsweise drei oder vier oder fünf Abgriffe, auf. Durch das Einbringen der Lochdisk in das Innere der Spule ändert sich die Impedanz der Spule und somit die Spulenspannung in Abhängigkeit vom Abstand der Lochdisk vom Boden des Gefäßes, wodurch ein positionsabhängiges Sensorsignal gewonnen wird und zur Verfügung steht.

Um die Ortsauflösung zu erhöhen, ist das Target bevorzugt eine um die Lochdisk peripher umlaufende dünne Leiterschleife aus Aluminium. Bei der Beaufschlagung der Spule mit einer vorgegebenen Wechselspannung, auch Rechteckspannung, besitzt die Spule eine bestimmte Gesamtimpedanz sowie bestimmte Impedanzen der Spulenabschnitte, welche sich beim Vorbeisinken der Lochdisk mit der geschlossenen Aluminiumschleife durch die Induktion von Wirbelströmen in der Leiterschleife zeitlich ändern. Diese Änderungen der Impedanzen können als Spannungssignale gemessen werden, wodurch bei geeigneter Auswertung ein positionsabhängiges Sensorsignal zur Verfügung steht. Ebenso können zwei oder drei ineinander gewickelte Spulen, nämlich bi- oder trifilar gewickelt, verwendet werden. Bei entsprechender Gestaltung von Spule und Target

sowie der Auswertelektronik ist mit einem derartigen Aufbau eine Ortsauflösung von bis zu 50 µm erreichbar.

Bei der Ausstattung der Lochdisk mit einem oder mehreren derartigen Targets muß darauf geachtet werden, daß Gewicht und Form der Lochdisk gegenüber der normierten Lochdisk nicht verändert sind, da diese Parameter die Meßergebnisse beeinflussen. Bei der Wahl eines Magneten als Target ist dieser daher vorzugsweise ein Ringmagnet, dessen Bohrung mit der Mittelbohrung der Lochdisk fluchtet. Bei der Wahl einer Leiterschleife ist aufgrund seiner geringen Dichte Aluminium besonders geeignet.

Die Sensorsignale sämtlicher, im Zerfallskorb angeordneter Prüfröhrchen, werden der Auswertelektronik zugeführt und vorzugsweise simultan ausgewertet. Dazu ist es von Vorteil, wenn die Sensoren busfähig und über eine Schnittstelle konfigurierbar sind.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern, wie Tabletten oder Kapseln, in einem flüssigen Medium unter Zuhilfenahme der erfindungsgemäßen Vorrichtung, wobei der Zerfallskorb mit Hilfe eines Motors vertikal innerhalb des Gefäßes auf und abbewegt wird, ist dadurch gekennzeichnet, daß nur diskrete Werte des zeitabhängigen Sensorsignals S ausgewertet werden, wobei in jedem Bewegungszyklus das Sensorsignal S_i , welches zeitlich dem Sensorsignal S im Bereich des oberen Umkehrpunktes der Bewegung des Zerfallskorbs entspricht, d. h. $S_i = S(t_i)$, zur Bestimmung eines relativen momentanen Auflösungszustandes des Arzneiformkörpers herangezogen wird und ein quasi-kontinuierlicher zeitlicher Verlauf der so bestimmten Auflösungszustände erstellt wird, welcher Aufschluß über die Zerfallszeit und die Güte der Messung gibt.

Die Zerfallszeit des Arzneiformkörpers kann als diejenige Zeit bis zum Über- oder Unterschreiten einer vorbestimmten Schwelle durch das Sensorsignal S_i vorgegeben werden, wobei dann die Schwelle einem vorbestimmten Auflösungszustand des Arzneiformkörpers entspricht. Die Sensorsignale S_1, \dots, S_n können in Höheninformationen x_1, \dots, x_n , d. h. Höhe der Lochdisk relativ zum Boden des Zerfallskorbs zu einem Zeitpunkt entsprechend dem oberen Umkehrpunkt oder fast dem oberen Umkehrpunkt des Zerfallskorbs, ungerechnet werden, wobei eine Messung automatisch verworfen wird, wenn mehrere aufeinanderfolgende Wertepaare S_i, S_{i+1} derart sind, daß für die entsprechenden x_i, x_{i+1} gilt: $x_i \leq x_{i+1}$. Eine Häufung derartiger Wertepaare zeigt nämlich ein Ereignis wie das Verkleben von Prüfkörpern mit der Wandung des Prüfröhrchens – dadurch Hemmung der Auflösung: $x_i \approx x_{i+1}$ – oder das Aufrichten einer flach ins Prüfröhrchen eingebrachten Tablette – dadurch scheinbar Erhöhung der Dicke: $x_i < x_{i+1}$ –, welches die korrekte Zerfallszeitbestimmung verfälscht. Zur Zerfallszeitbestimmung werden vorzugsweise nur Meßreihen zugelassen, bei denen die Sensorsignale S_i derart sind, daß bis auf statistische Schwankungen stets gilt $x_i < x_{i+1}$, d. h. echte Auflösung. Vorzugsweise werden die Meßwerte als Funktion der Zeit graphisch dargestellt; Knicke in der Darstellung $x(t)$ deuten auf Anomalien im Auflösungsvorgang hin. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie dem dazugehörigen Verfahren wird damit eine genaue Analyse des Auflösungsvorgangs möglich, welche mehr Informationen als das bloße Unterschreiten einer vorbestimmten Dicke des Prüfkörpers zugänglich macht.

Kurzbeschreibung der Zeichnung, in der zeigen:

Fig. 1 eine Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, wobei von den Prüfröhrchen nur zwei gezeigt sind

Fig. 2 einen Längsschnitt eines erfindungsgemäßen Prüfröhrchens und

Fig. 3 eine Draufsicht auf die Abdeckplatte mit den Nu-

ten, in denen die flexiblen Bänder, die die elektrischen Kabel umschließen, bis zur Mittelsäule verlaufen.

Fig. 4 eine Seitenansicht einer weiteren Vorrichtung, wobei von den Prüfröhrchen nur zwei gezeigt sind

Fig. 5 einen Ausschnitt aus der Vorrichtung zur Darstellung des elektrischen Kontakts zwischen Sensor und Auswertelektronik

Bevorzugte Ausführungsformen

Die Fig. 1 zeigt eine Vorrichtung gemäß DAB 10, 3. Nachtrag 1994, wie sie in der vorliegenden Erfindung verwendet wird. Die Vorrichtung besteht aus einem Zerfallskorb 1 mit einer kreisrunden Abdeckplatte 20 und einem Boden 3, welche jeweils eine Mehrzahl von Löchern 23, 23', in der Regel sechs, aufweisen, in denen zylindrische Prüfröhrchen 2, 2', 2'' aus Glas angeordnet sind. Der Boden 3 ist auf der Unterseite mit einem Sieb 14 aus rostfreiem Stahldraht abgedeckt. Abdeckplatte 20 und Boden 3 sind voneinander durch nicht gezeigte senkrechte Abstandsstäbe an der Außenseite des Zerfallskorbs 1 starr gehalten, der über einem Gefäß 5 angeordnet ist, in welchem sich ein flüssiges Medium befindet, in welchem die Zerfallszeit des Arzneiformkörpers 6 bestimmt werden soll. Der Zerfallskorb 1 ist an einem Haltearm, bestehend aus einem Kopfteil 16 und einer senkrechten Säule 19, befestigt, welcher mittels eines (nicht gezeigten) Motors ein periodisches Absenken und Anheben des Zerfallskorbs 1 in das Gefäß 5 ermöglicht. Datenauswertung und Steuerung der Bewegung des Zerfallskorbs 1 erfolgt von der Auswertelektronik 11, welche sich mitsamt dem Motor zur Bewegung des Zerfallskorbs ganz innerhalb des Kopfteils 16 befindet. Mit Schnittstellen 17, 18 ist die Auswertelektronik 11 in stande, mit externen Steuereinheiten, z. B. weiteren derartigen Vorrichtungen oder einem Zentralrechner, zu kommunizieren.

Zur Zerfallsprüfung wird jeweils eine Tablette 6 oder Kapsel in jedes Prüfröhrchen 2, 2' gelegt und eine genau definierte Lochdisk 4, 4' auf die Tablette als Beschwerung aufgelegt. Vorzugsweise besitzt die Lochdisk 4 eine Mittelbohrung, die längs der Mittelachse der Lochdisk 4, 4' verläuft.

Das Prüfröhrchen 2, 2' weist einen ortsauflösenden Sensor 8, 8' auf, welcher sich innerhalb der zylindrischen Wandung 7 großflächig von der dem Boden 3 zugewandten Öffnung des Prüfröhrchens 2 bis in eine Höhe H erstreckt. Dieser Sensor ist ein beliebiger Sensor, welcher Sensorsignale abzugeben in stande ist, welche von der Höhe der Lochdisk 4, 4' innerhalb des Prüfröhrchens 2, 2' und damit vom Auflösungszustand des zu prüfenden Arzneiformkörpers 6 abhängig sind. Da für die Bestimmung der Zerfallszeit vor allem die Bewegung der Lochdisk 4, 4' im unteren Bereich des Prüfröhrchens 2, 2' maßgeblich ist, ist es ausreichend, wenn sich der Sensor 8, 8' in eben diesem Bereich befindet, anstatt die ganze Länge des Prüfröhrchens 2, 2' abzudecken, was die Kosten für ein dementsprechend ausgestattetes Prüfröhrchen reduziert.

Vom innerhalb der Wandung 7 angeordneten Sensor 8, 8' führen Kabel 9, 9' innerhalb der Wandung 7 nach oben und aus dem Prüfröhrchen 2, 2' hinaus und zur Auswertelektronik 11. Diese Kabel 9, 9' dienen zur Strom- bzw. Spannungsversorgung des Sensors 8, 8' sowie zur Übermittlung des Sensorsignals an die Auswertelektronik 11. Die zu sämtlichen Prüfröhrchen 2, 2' innerhalb des Zerfallskorbs 1 gehörenden Kabel 9, 9' sind innerhalb einer rohrförmigen Mittelsäule 15, welche den Zerfallskorb 1 haltet, zum Kopfteil 16 geführt. Die Kabelführung innerhalb der gesamten Vorrichtung ist derart, daß sämtliche Kabel 9, 9' und sonstige elektronische Komponenten vom Medium isoliert und gegen Spritzer geschützt sind. Die Kabel 9, 9' zur Stromversor-

gung und/oder Signalübermittlung sind an der Oberkante des Prüfröhrchens 2, 2' aus dessen Wandung 7 innerhalb der Deckfläche herausgeführt, wobei die Austrittsstelle der Kabel 9, 9' aus der Wandung 7 versiegelt ist. Innerhalb des Kopfteils 16 bzw. der Auswerteelektronik 11 kann sich auch ein Rechen-Prozessor befinden, so dass kein externer Prozessor mehr notwendig ist.

Bevorzugt weist die Lochdisk 4, 4' wenigstens ein Target 10, 10' auf, auf welches der ortsauflösende Sensor 8, 8' zuverlässig anspricht, wobei Gewicht, Volumen und Form der Lochdisk 4, 4' normgemäß unverändert sind. Das Target 10, 10' ist im Bereich der dem Boden 3 zugewandten Seite der Lochdisk 4, 4' angeordnet; bevorzugt kann das Target 10, 10' ein Ringmagnet sein.

Fig. 2 zeigt in vergrößerter Darstellung ein Prüfröhrchen 2", in dessen Wandung 7 der Sensor 8 integriert ist, der hier als Spule 12, vorzugsweise in der Wandung umlaufende ringförmige Langspule, mit einer Mehrzahl von frei wählbaren elektrischen Teilabgriffen 21, 21', 21", 21"', nämlich vier Teilabgriffe, ausgeführt ist, welche die Kabel 9 der Spule 12 darstellen. Die Teilabgriffe 21, 21', 21", 21"' sind von einem flexiblen Band 22 umhüllt, welches gemäß Fig. 3 jeweils nach dem Austreten aus dem Prüfröhrchen 2" in einer Nut 24, 24' verläuft, die in die Oberfläche der Abdeckplatte 20 eingefräst ist. Sämtliche Nuten 24, 24' innerhalb der Abdeckplatte 20 sind radial zum Mittelpunkt der Abdeckplatte 20 gerichtet und verlaufen bis zur Ansatzstelle der rohrförmigen Mittelsäule 15 bzw. in die Grundfläche derselben, wobei die flexiblen Bänder 22 im Inneren der Mittelsäule 15 nach oben in den Kopfteil 16 verlaufen und dort in die Auswerteelektronik 11' geführt sind. Peripher angeordnete Befestigungslöcher 25 innerhalb der Abdeckplatte 20 dienen zum Aufschrauben derselben auf die senkrechten Abstandsstäbe an der Außenseite des Zerfallskorbes. Eine Lochdisk 4" weist ein Target 10" auf, welches ein peripher umlaufendes Aluminiumband ist.

Bei der Beaufschlagung der Spule 12 mit einer Meßspannung, die auch eine Rechteckspannung sein kann, und beim Absinken der Lochdisk 4" längs der Spule 12 werden die an aufeinanderfolgenden Abschnitten der Spule 12 abgreifbaren Spannungen aufaddiert, wobei jeweils Zwischensummen gebildet werden können, die sich in der steigenden Anzahl der berücksichtigten Spannungswerte unterscheiden. Diese Zwischensummen können abermals zu einer Ausgangsspannung aufaddiert werden, die sich dann eindeutig zur Position der Lochdisk 4" bezüglich der Höhe der Spule 12 in Beziehung setzen läßt. Es werden nur diskrete Werte des zeitabhängigen Sensorsignals S ausgewertet, wobei in jedem Bewegungszyklus das Sensorsignal S_i , welches zeitlich dem Sensorsignal S im Bereich des oberen Umkehrpunktes der Bewegung des Zerfallskorbs 1 entspricht, d. h. $S_i = S(t_i)$, zur Bestimmung eines relativen momentanen Auflösungszustandes des Arzneiformkörpers 6 herangezogen wird, so dass ein quasi-kontinuierlicher zeitlicher Verlauf der so bestimmten Auflösungszustände erstellt wird, welcher Aufschluß über die Zerfallszeit des Arzneiformkörpers und die Güte der Messung gibt.

Die Anzahl der Teilabgriffe der Spule ergibt die Ortsauflösung, wobei schon bei vier Teilabgriffen eine Meßgenauigkeit von weniger als 50 Mikrometer erreicht werden kann; vorzugsweise erfolgt die Messung kurz vor dem Umkehrpunkt des Zerfallskorbes in der Bewegungsrichtung nach oben.

Die Sensorsignale S_1, \dots, S_n werden in Höheninformationen x_1, \dots, x_n , d. h. Höhe der Lochdisk 4" relativ zum Boden des Zerfallskorbs 1 zu einem Zeitpunkt entsprechend dem oberen Umkehrpunkt des Zerfallskorbs 1 umgerechnet, wobei eine Messung automatisch verworfen wird, wenn

mehrere aufeinanderfolgende Wertepaare S_i, S_{i+1} derart sind, daß für die entsprechenden x_i, x_{i+1} gilt: $x_i \leq x_{i+1}$. Dadurch kann erkannt werden, ob sich eine Tablette quer gestellt oder aufgerichtet hat, so dass ein derartiger Wert verworfen wird. Ebenso kann ein "Kleben" der Tablette an der Wandung erkannt werden. Auf diese Weise kann ein vollständiges zeitliches Zerfallsdiagramm der Tablette erstellt werden.

Zur Auswertung werden vorzugsweise alle zwei Sekunden, während sich der Zerfallskorb am oberen Umkehrpunkt befindet, die jeweiligen Dicken der Tablette abgefragt und die Werte gespeichert. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis die Tablette zerfallen bzw. bis eine vorgegebene Restdicke erreicht ist. Auf diese Weise wird der zeitliche Verlauf des Zerfalls der Tablette erhalten, wobei der Vorgang auf einem Monitor angezeigt werden kann. Die gespeicherten Werte eines Messvorgangs können statistisch oder mittels Graphen oder Tabellen lokal in der Vorrichtung ausgewertet werden, wobei die Werte an ein übergeordnetes, integrierendes Tabletten-Prüfsystem zur Verarbeitung über Datenleitungen weitergeleitet werden können.

Wird als Sensor ein lichtempfindlicher Sensor verwendet, so kann dieser ein hochgeschwindigkeitsfähiges opto-elektronisches ortsauflösendes PSD-Bauelement sein, dessen Kantenströme ausgewertet werden, deren Verhältnis dann eine Aussage über die Zerfallszeit der Tablette liefert.

Fig. 4 zeigt eine Seitenansicht einer weiteren Vorrichtung, wobei die Darstellung im wesentlichen der der Fig. 1 entspricht. Im Gegensatz zur Vorrichtung aus Fig. 1 sind bei der hier dargestellten Ausgestaltung die Anschlußkabel 9, 9' von den Sensorelementen 8, 8' bis zur Elektronik 11 vollständig in Material bzw. in die Mittelstange 15 und in das Kopfteil 16 eingeschlossen und damit gegen Spritzflüssigkeit geschützt. Die Anschlußkabel 9, 9' sind in der Wandung 7 des Prüfröhrchens 2, 2' eingeschmolzen, treten am oberen Rand des Prüfröhrchens aus und werden innerhalb der oberen Abdeckplatte 20 geführt. Die Führung ist beispielsweise durch Nuten 24, 24', wie in Fig. 3 dargestellt, realisiert. Über diese Nuten werden die Anschlußkabel radial in Richtung des Mittelpunkts der Abdeckplatte 20 geführt. Die Kabel 9, 9' treten innerhalb der Mittelsäule, die hohl ist, aus der Abdeckplatte aus.

Die im Kopfteil 16 angeordnete Auswerteelektronik 11 umfaßt weiterhin einen Prozessor 26 zur Meßdatenauswertung am Ort der Messung. Damit ist ein derartiger Meßkopf autark und unabhängig von einem externen Auswertesystem, kann jedoch auch im Verbund mit einem externen Auswertesystem verwendet werden. Über Schnittstellen 17, 18 werden die ausgewerteten Daten, je nach Betriebsart aber auch Rohdaten zur späteren Auswertung transferiert.

Fig. 5 zeigt eine Alternative zur Realisierung des elektrischen Kontakts zwischen dem in die Wandung 7 des Prüfröhrchens 2 eingebrachten Sensor 8 und der Auswerteelektronik im Kopfteil der Meßvorrichtung. In der Abdeckplatte sind Kabelemente 9 eingeschmolzen oder sonstwie in das Plattenmaterial eingebracht, welche an der Unterseite der Abdeckplatte in einem Steckerelement 27 mit Buchsen oder Pins enden. Die Oberkante des Prüfröhrchens 2 ist komplementär dazu geformt, weist also ebenfalls ein Steckerelement 27' auf, in welches das vom Sensor 8 kommende Kabel 9 bzw. die Anschlußblitzen der Teilabgriffe münden. Durch Aufsetzen der Abdeckplatte auf den mit Prüfröhrchen bestückten Zerfallskorb 1 wird der elektrische Kontakt zwischen der Auswerteelektronik 11 und den Sensorelementen innerhalb der Prüfröhrchen über die Kabeln innerhalb der Abdeckplatte hergestellt. Die Wandung 7 des Prüfröhrchens 2 ist in Fig. 5 nicht maßstabsgerecht dargestellt.

Der Gegenstand der Erfindung ist insbesondere zur Herstellung einer Vorrichtung gemäß DAB 10, 3. Nachtrag 1994, geeignet, um automatisch die Zerfallszeit von Arzneiformkörpern zu bestimmen und ein Zerfallszeitdiagramm aufzuzeichnen.

Liste der Bezugszeichen

- 1 Zerfallskorb
- 2, 2', 2" Prüfröhrchen
- 3 Boden
- 4, 4', 4" Lochdisk
- 5 Gefäß
- 6 Arzneiformkörper
- 7 Zylinderwandung
- 8, 8' ortsauflösender Sensor
- 9, 9' Kabel
- 10, 10', 10" Target
- 11, 11' Auswerteelektronik
- 12 Spule
- 13 Dichtung
- 14 Sieb
- 15 Mittelsäule
- 16 Kopfteil
- 17, 18 Schnittstelle
- 19 Säule
- 20 Abdeckplatte
- 21, 21', 21", 21''' Teilabgriffe
- 22 flexibles Band
- 23, 23' Löcher
- 24, 24' Nut
- 25 Befestigungsloch
- 26 Prozessor
- 27, 27' Anschlußelement

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern (6), wie Tabletten oder Kapseln, in einem flüssigen Medium, welches sich in einem Gefäß (5) befindet, bestehend aus einem in das Gefäß (5) absenkbaren und hebbaren Zerfallskorb (1) mit einem von unten mit einem Sieb abgedeckten Boden (3) und einer oberen Abdeckplatte (20), die jeweils eine Mehrzahl von Löchern aufweist, in die zwischen Boden (3) und Abdeckplatte (20) innerhalb des Zerfallskorbs (1) Prüfröhrchen (2, 2', 2") aufrecht stehend angeordnet sind, in welchen je eine Lochdisk (4, 4', 4") zur Beschwerung des einzelnen Arzneiformkörpers (6) beweglich einbringbar ist, wobei der Zerfallskorb (1) mit einer in der Mitte der Abdeckplatte (20) ansetzenden Mittelsäule (15) an einem Kopfteil (16) gehalten ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß in die Wandung (7) des Prüfröhrchens (2, 2', 2") wenigstens ein ortsauflösender Sensor (8, 8') eingebracht ist, welcher aufgrund der Wechselwirkung mit einer Lochdisk (4, 4', 4") innerhalb desselben Prüfröhrchens (2, 2', 2") ein Sensorsignal abgibt, das von der Höhe der Lochdisk (4, 4', 4") über dem Boden (3) des Zerfallskorbs (1) abhängig ist, wobei das Sensorsignal während der Zerfallsmessung als Funktion der Zeit aufgezeichnet und in einer Auswerteelektronik (11, 11') zur Zerfallszeitbestimmung ausgewertet wird.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich der ortsauflösende Sensor (8, 8') von der dem Boden (3) zugewandten Seite des Prüfröhr-

chens (2, 2', 2") bis in eine Höhe H über dem Boden (3) innerhalb der Wandung (7) erstreckt.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich der ortsauflösende Sensor (8, 8') innerhalb der Wandung (7) von der Unterkante des Prüfröhrchens (2, 2', 2") bis in eine Höhe, welche der Dicke des Bodens (3) ungefähr entspricht, erstreckt.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Sensor (8, 8') in die Wandung (7) des Prüfröhrchens (2, 2', 2") eingeschmolzen ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandung (7) des Prüfröhrchens (2, 2', 2") doppelwandig ist, wobei der Sensor (8, 8') zwischen den Teilwänden angeordnet ist und die oberen und unteren Öffnungen zwischen den Teilwänden versiegelt sind und damit der Sensor (8, 8') vom flüssigen Medium isoliert ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Kabel (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') zur Stromversorgung und/oder Signalübermittlung an der Oberkante des Prüfröhrchens (2, 2', 2") aus dessen Wandung (7) herausgeführt sind, wobei die Austrittsstelle des Kabels (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') aus der Wandung (7) versiegelt ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kabel (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') im Inneren der Mittelsäule (15) zur Auswerteelektronik (11, 11') derart abgedichtet geführt sind, daß die Kabel (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') vom Medium isoliert und gegen Spritzflüssigkeit geschützt sind, beispielsweise in einer flexiblen Bandfolie (22) geführt sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Kabel (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') bzw. die die Kabel (9, 9'; 21, 21', 21", 21''') umhüllende Bandfolie (22) in einer Nut (24, 24') der Abdeckplatte (20) von der Oberkante des Prüfröhrchens (2, 2', 2") zur Ansatzstelle der Mittelsäule (15) geführt sind, wobei die Nuten (24, 24') radial zum Mittelpunkt der Abdeckplatte (20) gerichtet sind.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Übermittlung des Sensorsignals zur Auswerteelektronik (11, 11') berührungslos, z. B. induktiv, optisch oder elektro-optisch, erfolgt.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der ortsauflösende Sensor (8, 8') ein kapazitiver, induktiver, magnetischer oder optischer Sensor ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der ortsauflösende Sensor (8, 8') eine Spule (12) mit wenigstens zwei, vorzugsweise drei oder vier, Teilabgriffen (21, 21', 21", 21''') ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Spule (12) mit Wechselspannung beaufschlagbar ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der ortsauflösende Sensor (8, 8') aus einer Mehrzahl von Einzelsensoren besteht.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1, 10, 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Lochdisk (4, 4', 4") wenigstens ein Target (10, 10', 10") aufweist, auf welches der ortsauflösende Sensor (8, 8', 12) zuverlässig anspricht, wobei das Gesamtgewicht, das Volumen und die Form der Lochdisk (4, 4', 4") gegenüber den Normdaten unverändert sind.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Target (10, 10', 10") im Bereich der dem Boden (3) zugewandten Seite der Lochdisk (4, 4', 4") angeordnet ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Target (10, 10') ein Ringmagnet ist.
17. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Lochdisk (4, 4', 4'') als Target (10') eine Leiterschleife aufweist, die vorzugsweise aus Aluminium besteht.
18. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Auswertelektronik (11, 11') abgedichtet im Kopfteil (16) der Vorrichtung befindet und vorzugsweise in einem Prozessor (26) integriert ist, und auch der Motor und die Motorsteuerung zum Anheben und Absenken des Zerfallskorbes (1) in den Kopfteil (16) integriert sind.
19. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoren (8, 8') busfähig und über wenigstens eine Schnittstelle (17, 18) konfigurierbar sind.
20. Verfahren zum Bestimmen der Zerfallszeit von verpreßten Arzneiformkörpern (6), wie Tabletten oder Kapseln, in einem flüssigen Medium innerhalb eines Gefäßes (5) unter Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei der Zerfallskorb (1) mit Hilfe eines Motors vertikal innerhalb des Gefäßes (5) auf und abbewegt wird, dadurch gekennzeichnet, daß nur diskrete Werte des zeitabhängigen Sensorsignals S ausgewertet werden, wobei in jedem Bewegungszyklus das Sensorsignal S_i , welches zeitlich dem Sensorsignal S im Bereich des oberen Umkehrpunktes der Bewegung des Zerfallskorbs (1) entspricht, d. h. $S_i = S(t_i)$, zur Bestimmung eines relativen momentanen Auflösungszustandes des Arzneiformkörpers (6) herangezogen wird und ein quasi-kontinuierlicher zeitlicher Verlauf der so bestimmten Auflösungszustände erstellt wird, welcher Aufschluß über die Zerfallszeit des Arzneiformkörpers (6) und die Güte der Messung gibt.
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Zerfallszeit des Arzneiformkörpers (6) diejenige Zeit bis zum Über- oder Unterschreiten einer vorbestimmten Schwelle durch das Sensorsignal S_i ist, wobei die Schwelle einem vorbestimmten Auflösungszustand des Arzneiformkörpers (6) entspricht.
22. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensorsignale $S_1 \dots S_n$ in Höheninformationen x_1, \dots, x_n , d. h. Höhe der Lochdisk (4, 4', 4'') relativ zum Boden des Zerfallskorbs (1) zu einem Zeitpunkt entsprechend dem oberen Umkehrpunkt des Zerfallskorbs (1), umgerechnet werden, wobei eine Messung automatisch verworfen wird, wenn mehrere aufeinanderfolgende Wertepaare S_i, S_{i+1} derart sind, daß für die entsprechenden x_i, x_{i+1} gilt: $x_i \leq x_{i+1}$.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

55

60

65

- Leerseite -

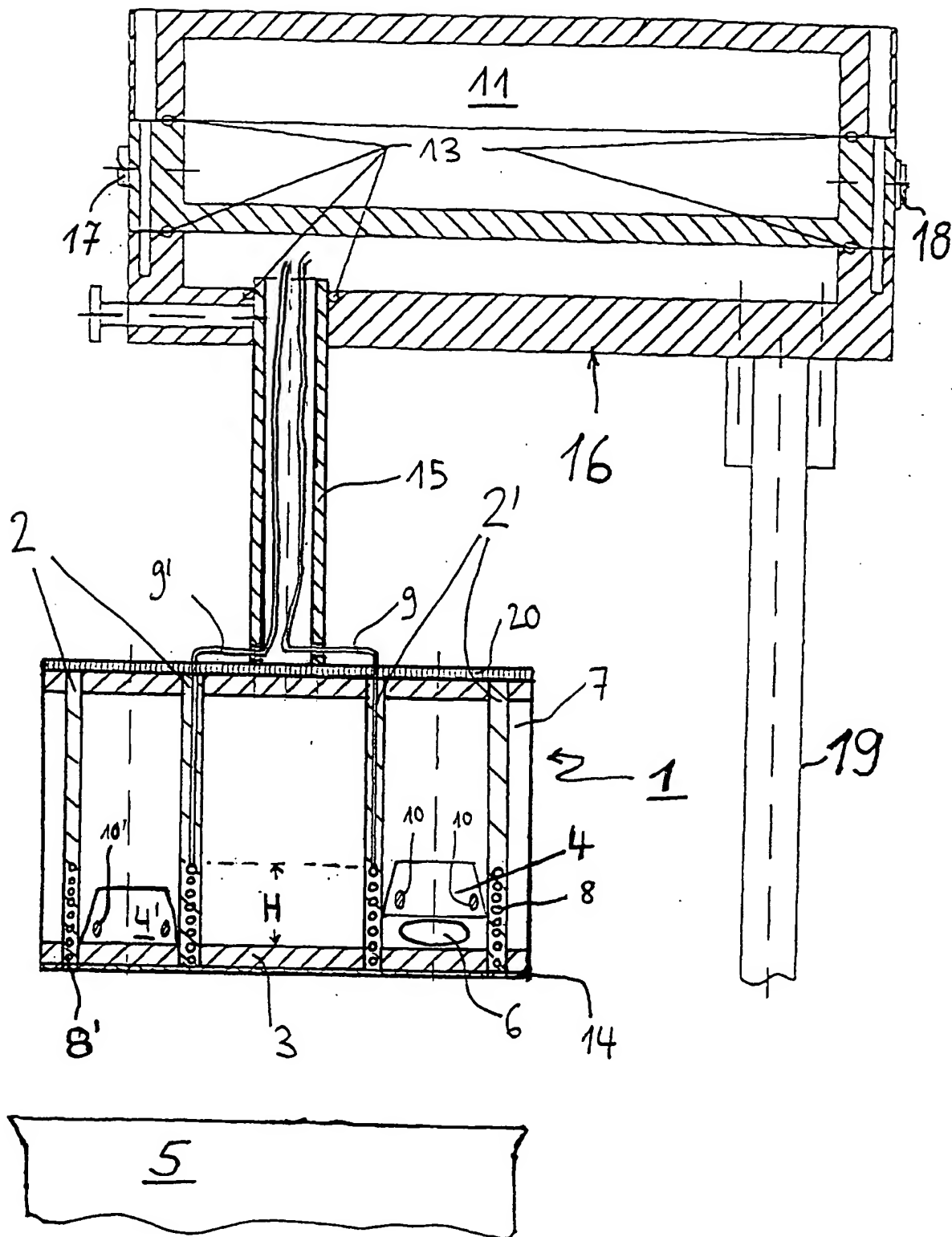


Fig. 1

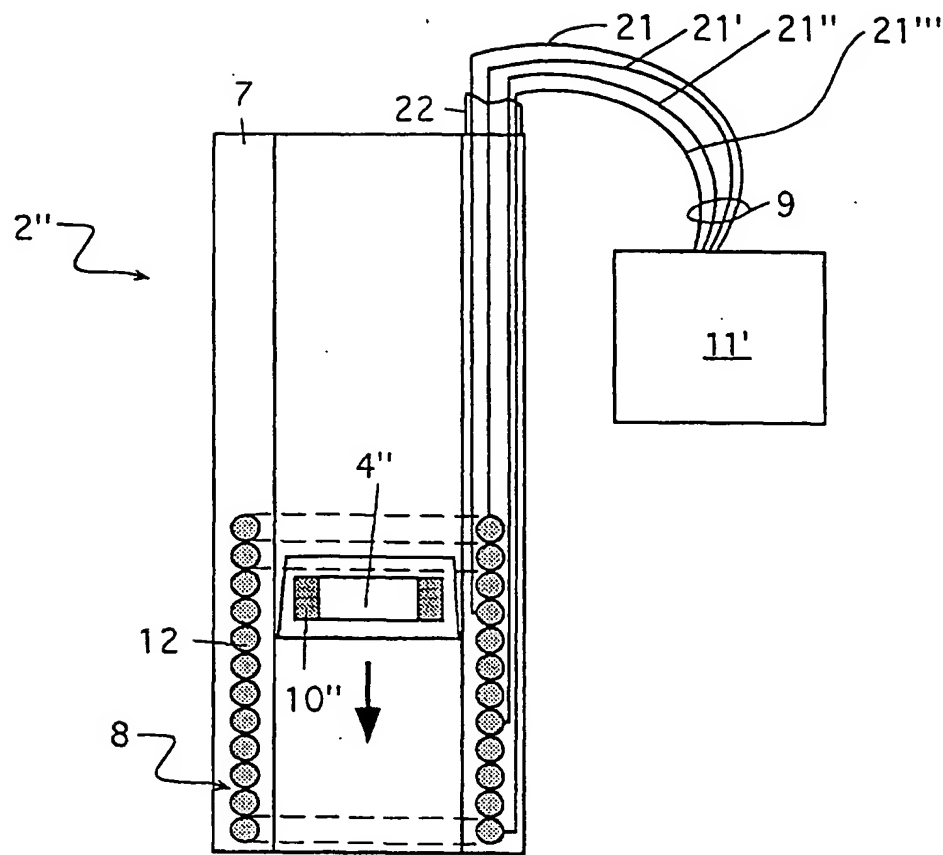


Fig. 2

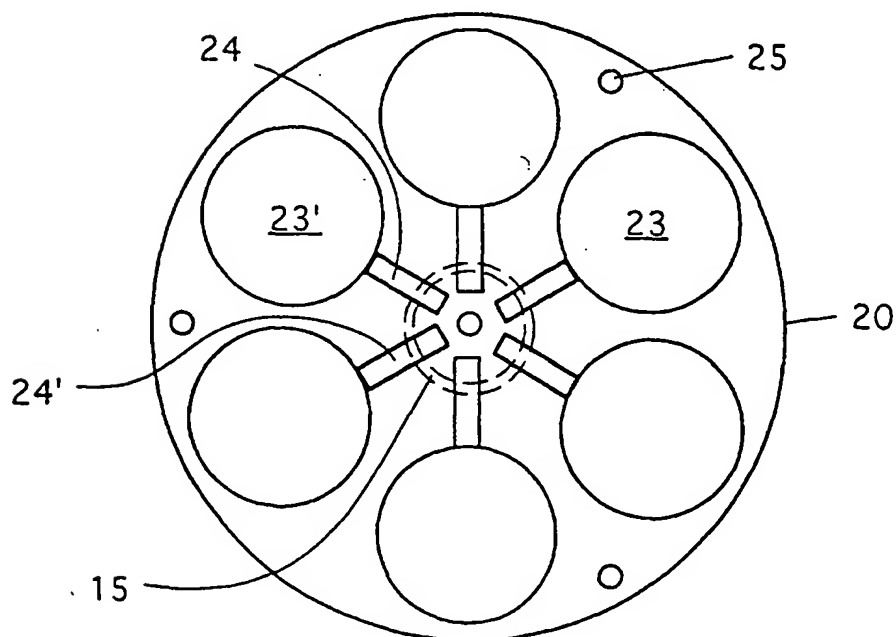


Fig. 3

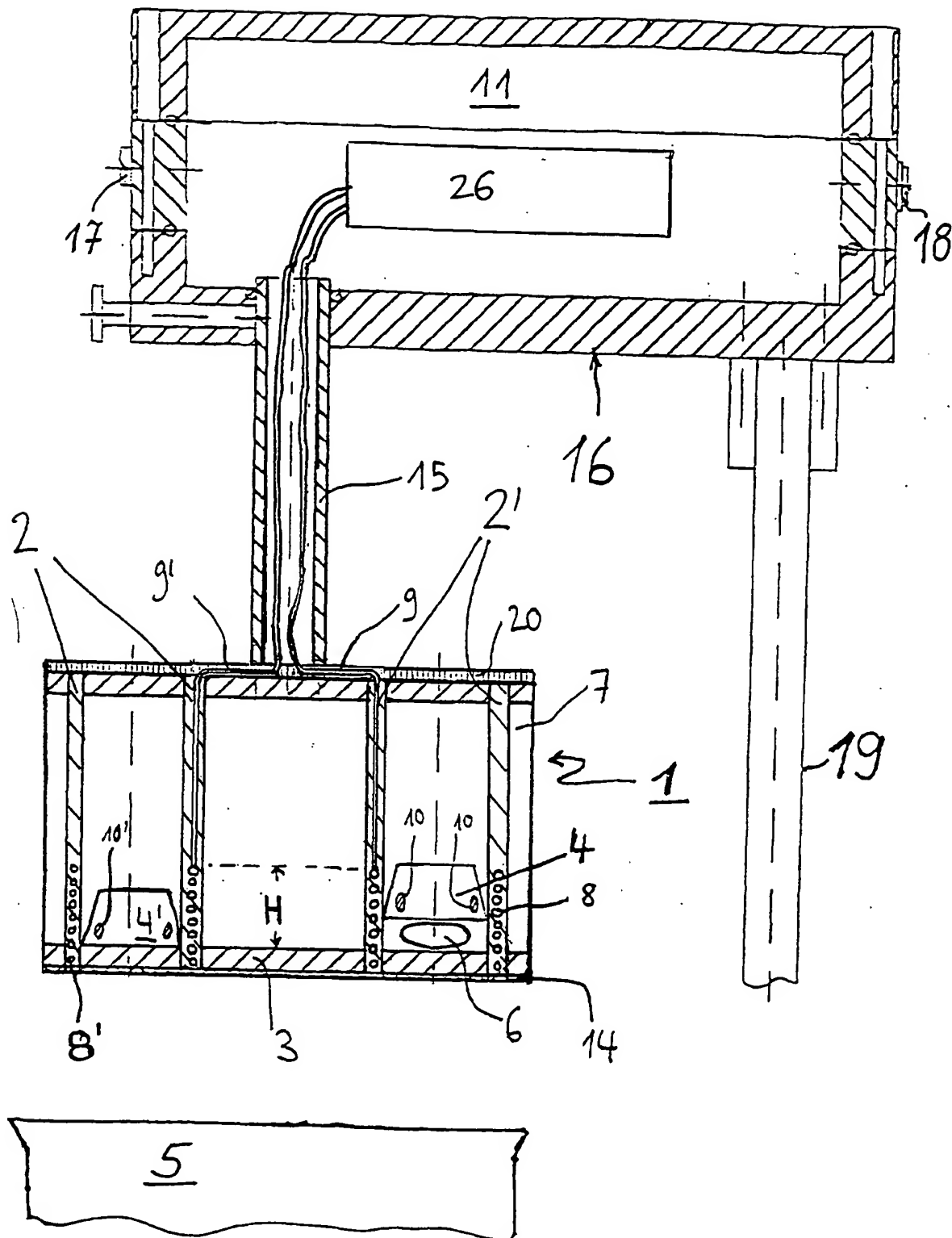


Fig. 4

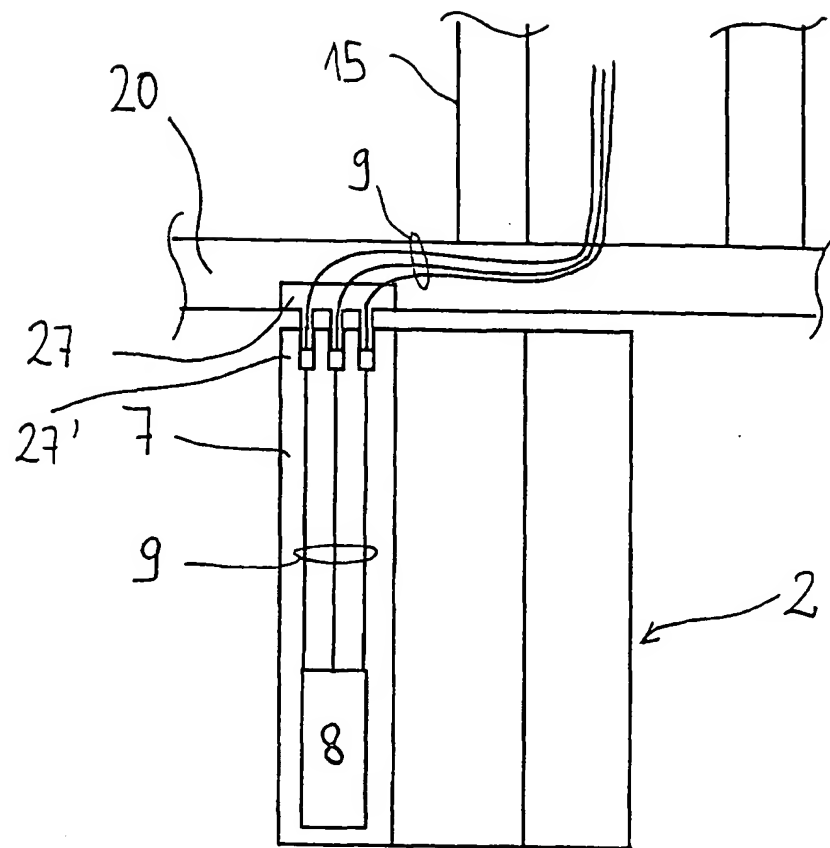


Fig. 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.